



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2012

---

## **Arzneimittelsicherheit**

Russmann, S ; Kullak-Ublick, G A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69623>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Russmann, S; Kullak-Ublick, G A (2012). Arzneimittel-sicherheit. In: Kullak-Ublick, G A; Siepmann, T; Kirch, W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. Stuttgart: Thieme, 27-31.

### 1.3 Arzneimittelsicherheit

**Stefan Russmann und Gerd A. Kullak-Ublick**

Neben der therapeutischen Wirksamkeit und der pharmazeutischen Qualität ist die Sicherheit das dritte entscheidende Kriterium über das sich ein Medikament bei der Zulassung und anschließend in der täglichen klinischen Anwendung bzw. auf dem Markt behaupten muss.

Aus historischer Sicht sind dabei zwei Entwicklungen besonders erwähnenswert, welche die Rolle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) sowohl bei Patienten und behandelnden Ärzten, als auch bei Arzneimittelbehörden und der pharmazeutischen Industrie stark beeinflusst haben. Zunächst gewann die Arzneimittelsicherheit ab den 1960er Jahren mit den durch Thalidomid verursachten schweren Missbildungsfällen deutlich an Beachtung. Dies hat unter anderem obligatorische präklinische Toxizitätstests und die Etablierung weltweiter Pharmakovigilanzsysteme stark gefördert. Ab den 1980er Jahren haben sich dann mit der zunehmenden elektronischen Datenerfassung von Patienteninformationen inklusive Arzneimittelverschreibungen neue Möglichkeiten ergeben, automatisierte Datenbanken aufzubauen. Diese haben die Grundlage für die systematische und effiziente Beurteilung der Arzneimittelsicherheit im klinischen Alltag mittels Durchführung moderner pharmakoepidemiologischer Studien geschaffen. Die Marktrücknahme von zahlreichen Medikamenten in den letzten 10 Jahren inklusive einiger besonders umsatzstarker „Blockbuster“ ist daher auch eine Folge davon, dass Sicherheitsaspekte bei der Beurteilung von Medikamenten zunehmend stärker berücksichtigt werden. Zudem werden unter dem steigenden ökonomischen Druck, dem Gesundheitssysteme heute weltweit ausgesetzt sind, auch die durch UAWs bedingten hohen Kosten vermehrt wahrgenommen.

Während die Beurteilung der Wirksamkeit praktisch ausschließlich auf den Ergebnissen prospektiver klinischer Studien basiert, werden für die umfassende klinische Sicherheitsbeurteilung drei grundlegend verschiedene Informationsquellen berücksichtigt. Neben den klinischen Studien sind dies Einzelfallberichte, bzw. die darauf aufbauenden Pharmakovigilanzsysteme, und pharmakoepidemiologische Studien. Damit wird auch garantiert, dass die Sicherheitsbeurteilung nicht mit der Marktzulassung abgeschlossen ist,

sondern ein während der gesamten Lebenszeit eines Medikamentes andauernder Prozess ist. Dieser verlangt daher auch regelmäßige Berichte mit einer weltweiten Risikoanalyse des betroffenen Arzneistoffs in Form von sogenannten Periodic Safety Update Reports (PSUR) von den Herstellern an die Zulassungsbehörden.

Zudem erfolgt die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit, ob nun im klinischen Alltag aus der Sicht von Arzt und Patient oder im regulatorischen Zusammenhang aus der Sicht von Herstellern und Zulassungsbehörden, unter Berücksichtigung der erwarteten Wirksamkeit und ist somit immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung. Diese grundlegenden Prinzipien der Arzneimittelsicherheit sind in **Abbildung 1** dargestellt.

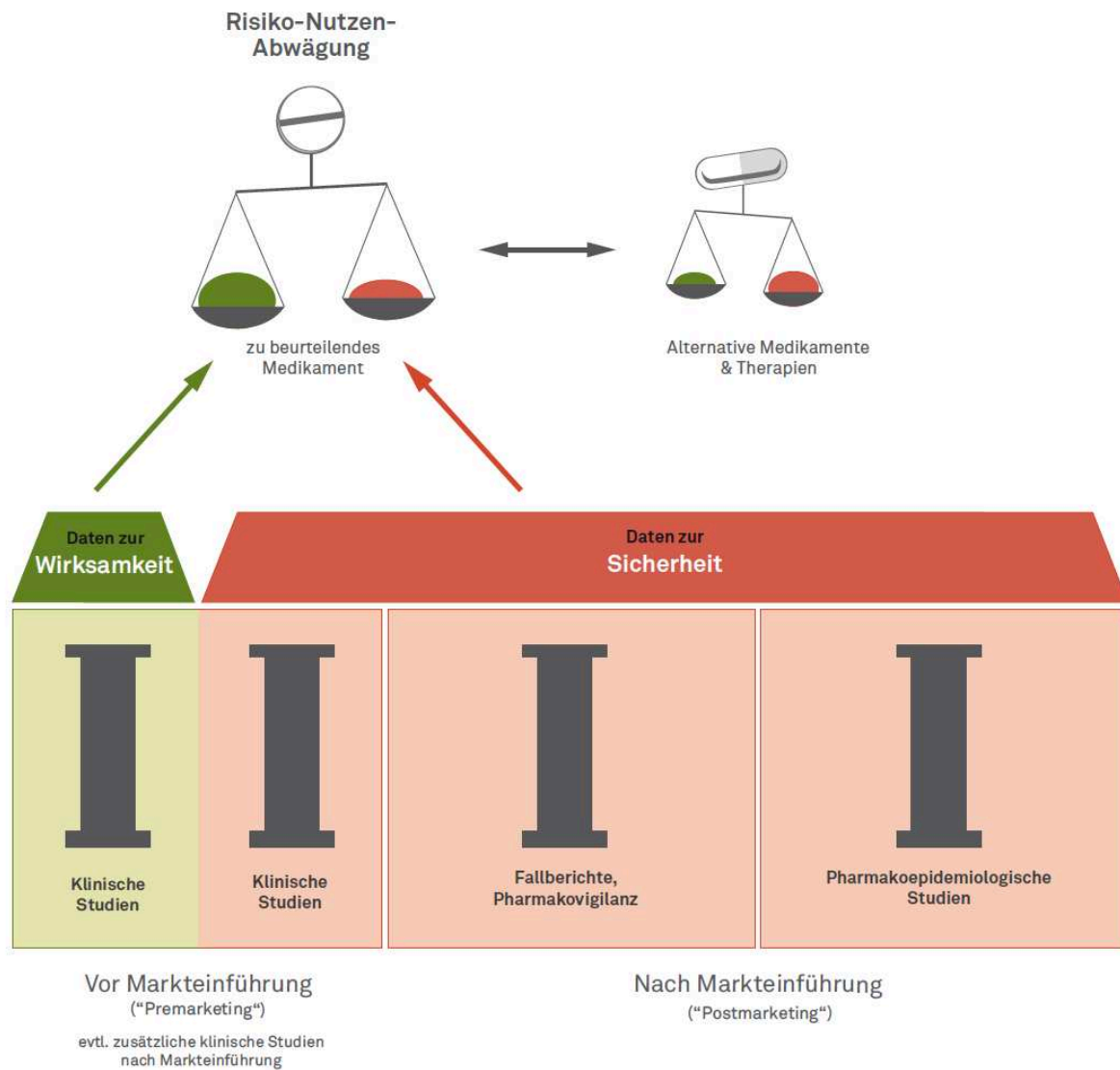
Informationen aus verschiedenen Quellen müssen also integrativ beurteilt werden, sie können aber aufgrund ihrer unterschiedlichen Natur nicht direkt quantitativ miteinander verglichen werden. Die Zusammenarbeit verschiedener Expertengruppen mit pharmakologischer, klinischer, epidemiologischer und regulatorischer Erfahrung hat daher eine zentrale Bedeutung für die komplexe Beurteilung der Arzneimittelsicherheit und für sich daraus allenfalls ergebende Maßnahmen. Dabei muss insbesondere berücksichtigt werden, dass jede Informationsquelle zur Arzneimittelsicherheit ihre spezifischen Stärken und Limitationen hat. Diese sind in **Tabelle 1** vergleichend zusammengefasst und werden dann in den entsprechenden folgenden Kapiteln weiter dargestellt.

Kommt die Risiko-Nutzen Abwägung zu einem negativen Ergebnis, so kann dies zu einer Verweigerung bzw. zu einer Rücknahme der Marktzulassung, oder zu speziellen Einschränkungen und Auflagen bei der Anwendung führen. Zusätzlich kommt es bei dem heute zunehmend proaktiven Vorgehen in der Arzneimittelsicherheit auch immer häufiger vor, dass die Zulassung eines neuen Medikaments nur unter der Auflage gewährt wird, dass bereits zum Zeitpunkt der Zulassung die Durchführung weiterer Sicherheitsstudien verbindlich zugesagt wird und entsprechende Studienprotokolle als Teil der Zulassungsdokumentation eingereicht werden. Solche Studien können insbesondere pharmakoepidemiologische Studien oder besonders große einfach gestaltete klinische Studien (sogenannte Large Simple Trials) mit sicherheitsrelevanten Endpunkten sein.

Die relevanten Ergebnisse der umfangreichen Sicherheitsbeurteilungen und Informationen zu spezifischen UAWs werden dann letztendlich in der Fachinformation und der Patienteninformation eines Medikaments dokumentiert. Leider ist damit aber noch nicht garantiert, dass die dort enthaltenen Informationen und Empfehlungen zur sicheren Anwendung eines Medikaments auch im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Auf der Suche nach Möglichkeiten für eine sicherheitsoptimierte Arzneimittelverschreibung im klinischen Alltag werden daher insbesondere elektronische Expertensysteme, sogenannte

Clinical Decision Support Systems (CDSS), mit im Idealfall direkter Integration in eine elektronische Medikamentenverschreibung entwickelt und eingesetzt (**Abbildung 2**). Diesen wird prinzipiell großes Potenzial zur Vermeidung von UAWs eingeräumt, gleichzeitig besteht aber auch das Problem, dass aktuelle Systeme oft eine hohe Anzahl automatisch generierter Warnmeldungen und Empfehlungen von nur begrenzter klinischer Relevanz generieren (sogenanntes „Overalerting“). Dies kann deren Benutzerfreundlichkeit und somit Akzeptanz im Alltag limitieren, bis hin zur vollständigen Ignorierung auch eindeutig relevanter Hinweise („Alert fatigue“). Inwiefern das vorhandene Potenzial von CDSS effektiv umgesetzt werden und zu einer messbaren Vermeidung von UAWs und damit verbundenen Kosten führen kann, wird sich erst in den kommenden Jahren durch die systematische Evaluation weiterentwickelter CDSS unter Alltagsbedingungen zeigen.

**Abb. 1.** Integrative Beurteilung der klinischen Arzneimittelsicherheit auf der Basis verschiedener zur Verfügung stehender Informationsquellen



Grafikdesign: Sarah Steinbacher, 2011, Multimedia und E-Learning Services, Universität Zürich

**Tabelle 1.** Typische Merkmale verschiedener Informationsquellen für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit

	Kontrollierte klinische Studien	Fallberichte, Pharmakovigilanz	Pharmakoepidemiologische Studien
Identifikation von seltenen UAWs	0	++	+
Berechnung von absolutem und relativem Risiko von UAWs	++ <sup>1</sup>	0	++
Zuordnung der Kausalität von Medikamenten zu unerwünschten Ereignissen	++	0 / ++ <sup>2</sup>	+
Schnelle Identifikation bzw. Abklärung von UAWs	0	++	+
Repräsentative Abbildung der Arzneimittelsicherheit im klinischen Alltag	0	++	++
Beurteilung von Risikofaktoren für UAWs	0	+	+
Ethisch unproblematisch	0	++	++
Kostengünstig	0	+	+

<sup>1</sup> Gilt nur für häufige UAWs

<sup>2</sup> Große Variabilität von Fall zu Fall, abhängig u.a. von Vollständigkeit der durchgeführten Diagnostik und vorhandenen Informationen, Möglichkeit spezifischer diagnostischer Abklärung, Hintergrundrisiko, Latenzzeit

**Abb. 2.** Beitrag von elektronischer Medikamentenverschreibung und Clinical Decision Support Systems (CDSS) zur effektiven Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im klinischen Alltag.

